

# 铁调素(Hepcidin)在骨质矿化中的作用

徐又佳 钱忠明 俞晨

铁是人体最丰富的必需微量元素之一,在生命代谢过程中有着重要作用。铁缺乏可造成贫血、智能障碍等多种疾病,而铁过量又可促发产生大量自由基,引起神经退行性变及许多与衰老相关的疾病<sup>[13]</sup>。近年来的许多研究结果还认为体内铁贮存与骨质矿化有着密切的联系。对此笔者将相关文献综述如下。

## 1 铁代谢与骨质矿化的关系

铁是哺乳动物细胞(包括骨细胞)的一种必需的营养物质<sup>[4]</sup>。1998年Maillet等<sup>[5]</sup>运用双能量X线骨密度仪(DXA)对年轻女性头骨研究表明:血清铁蛋白浓度与骨密度有直接相关性。Kipp等<sup>[6]</sup>运用DXA测定大鼠股骨骨密度后发现在体内铁不足时骨密度呈下降。早在1984年Smoliar<sup>[7]</sup>的研究就发现:大鼠在发育过程中铁不足则股骨矿化受限,且影响着胶原纤维成熟。另有3个不同的临床研究从另一方面认为Bantu病(铁转运超载)、遗传性血色素沉着病、输血性铁过载等病例中骨质疏松与铁过载相关<sup>[8-10]</sup>。2000年Malecki等<sup>[11]</sup>在“低转铁蛋白病”(一种基因缺陷病:指小鼠体内血浆转铁蛋白浓度低于正常浓度的1%)和“饮食性铁不足”两种动物模型中进行转铁蛋白(Tf)对骨结构、骨机械性能影响研究:将21只断奶的野生型BALB/cj+/+小鼠和21只同样的+hpx小鼠分别给予8周铁不足和富含铁食物喂养,12只hpx/hpx小鼠给予富含铁食物喂养,结果发现低转铁蛋白病导致胫骨铁和钙离子浓度升高,而股骨硬化、受力指标下降;由于hpx/hpx小鼠的股骨不成比例的细小,这些小鼠的股骨比野生型小鼠股骨在力学特性上有了较高的提高(如终压力和弹性系数),研究还观察到Tf对于正常骨质矿化有相当重要作用。

一系列研究表明铁动态平衡变化将影响骨代

谢,因此关于铁动态平衡的改变如何影响骨代谢的研究显得十分有意义。Gi等<sup>[12]</sup>的研究显示,在K562细胞中,细胞对铁的摄入很大程度受到胞内钙离子浓度的调节,胞内游离钙离子升高将会加速铁摄入的初始效率并全面提高细胞铁摄入能力,胞内钙离子的耗竭或胞外钙离子的完全螯合将导致细胞铁摄入受抑制。Gogvadze等<sup>[13]</sup>对肝细胞研究结果显示Fe<sup>2+</sup>能诱导大鼠肝细胞线粒体钙离子的瞬时释放,Musilkova等<sup>[14]</sup>通过HeLa和K562细胞上的柠檬酸铁复合体来研究Ca<sup>2+</sup>和K<sup>+</sup>对于非转铁蛋白铁摄入的影响,结果表明胞外钙离子本身能够刺激细胞对三价铁的摄入。其他一些报道结果也证实Ca<sup>2+</sup>依赖和非Ca<sup>2+</sup>依赖的非转铁蛋白(NTBI)有铁摄入旁路的存在<sup>[15,16]</sup>,由此可见,体细胞对铁和Ca<sup>2+</sup>的摄入存在重要依赖关系。Spanner等人<sup>[4]</sup>的研究结果已经证明铁蛋白(维持铁生物利用度的金属结合蛋白)在活体和体外成骨细胞系的细胞上得到表达;编码铁蛋白轻、重链亚体的信使RNA已分别在ROS 17/2.8, ROS 25/1, UMR 106大鼠骨肉瘤细胞系、胎鼠颅骨、原代培养的大鼠成骨细胞中找到。在体内活跃成骨细胞和骨细胞上可观察到铁蛋白轻链信使RNA的表达;用抗铁蛋白血清还可从ROS 17/2.8细胞沉淀中析出一种450-KD的铁结合蛋白,这种蛋白和天然铁蛋白非常相似,并且能够分别被解离为含有铁蛋白轻、重链亚体;若将胞外“铁59转运蛋白”加入到培养的ROS 17/2.8细胞则会导致胞内铁的转运停滞。这些研究结果表明骨细胞系统拥有一个以铁蛋白为基础的功能性铁摄入和贮存机制,这个机制能够调节骨内金属离子的动态平衡。

## 2 铁调素(Hepcidin)在铁代谢中的作用

许多研究结果使学者认为:体内铁贮存与骨矿化之间有着密切关系;铁过载可致骨质疏松,铁不足则又使骨密度下降;铁和Ca<sup>2+</sup>两者摄入之间的平衡关系对细胞代谢非常重要;成骨细胞系中有一个以铁蛋白为基础的功能性NTBI铁摄入和贮存系统的存在,它能够调节骨内金属离子动态平衡<sup>[(11,15)]</sup>。结

作者单位: 215004 苏州大学附属第二医院(徐又佳、俞晨); 香港理工大学应用生物化学系(钱忠明)

通讯作者: 徐又佳, Email: xuyoujia@medmail.cn

©1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

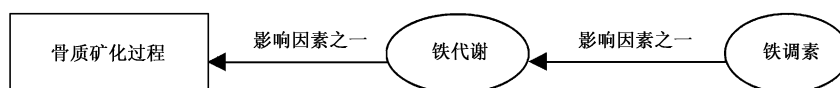
合近几年铁代谢调节因素的研究, Fleming、Chang 等<sup>[17-19]</sup> 分别于 2001 年、2002 年、2003 年发表文章, 认为在铁代谢中影响骨细胞对  $\text{Ca}^{2+}$  吸收的重要角色可能是铁调素。铁调素是一种在肝脏中新发现的合成肽, 最初被认为是一种循环抗菌肽的物质在铁动态平衡中发挥作用; 作为一种铁调节激素调节着旁路途径铁的吸收、利用、贮存和再利用(肝脏和巨噬细胞)<sup>[17, 20]</sup>。小肠是人体吸收铁的唯一部位, 肝脏和网状内皮系统(reticuloendothelial system, RE)是铁储存主要部位, 而利用铁的主要部位是骨髓。最新的研究已经基本证明, 小肠吸收铁主要依赖 4 种新发现的铁代谢蛋白: 细胞色素 b (Dcytb, duodenal cytochrome b)、二价金属离子转运蛋白 (DMT 1, divalent metal transporter 1) 膜铁转运蛋白 1 (FP 1, ferroportin 1) 和膜铁转运辅助蛋白 (Hpf, hephaestin)<sup>[22-23]</sup>。小肠对铁的吸收量取决于上述 4 种铁吸收蛋白的表达量, 当这些蛋白表达增加时铁吸收量增加, 反则反之。血液内载铁蛋白结合后, 首先通过门脉系统到达肝脏。肝细胞膜上有二种载铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR): TfR 1 和 TfR 2。后者是最近才发现的一种新的 TfR。为区别于经典的 TfR, 所以将二者分别称之为 TfR 1 和 TfR 2。大部分肝铁可能是经 TfR 2 的途径被肝细胞摄入的<sup>[17]</sup>。部分铁也会经血液到达骨髓, 骨髓是血红素合成及红细胞生成的部位, 也是机体利用铁的主要部位<sup>[24]</sup>。现已发现变异的铁调素与重型青少年血色素沉着病有关<sup>[25]</sup>, 铁调素产物可以 TfR 2 为媒介由肝细胞摄入形成  $\text{Tf-Fe}^{19}$ 。铁调素在被肝脏分泌后即被转运到腺管细胞(吸收性肠上皮细胞的前身)并且直接和 HFE/B 2 M/HfR1 复合体相互作用, 之后调节细胞的铁含量, 细胞的铁含量反过来调控成熟细胞中位于绒毛顶部尖端(Dcytb/DMT 1)和底外侧(FP 1/FP)的转运体的表达<sup>[17, 18, 26]</sup>。这些在肠上皮细

胞上新发现的铁转运体的表达控制着肠上皮细胞对食物中游离铁的摄入。同样巨噬细胞中的贮存铁和骨髓中的可利用铁都可能对铁调素起调节作用。最近的研究显示, Hpcidin 很可能就是铁代谢研究者们长期一直寻找的调节铁稳态的重要激素。有趣的是, 这一重大发现是在进行其他研究时意外发现的。Nicolas 等<sup>[27]</sup> 使用 USF 2 基因敲除小鼠的原意是研究 USF 2 在某些基因对葡萄糖反应中的作用, 结果他们发现这种小鼠的肝脏存在严重的铁沉积。铁沉积的特征与人类遗传性血色素沉着症十分相似, 主要分布在肝门静脉周围, RE 系统铁水平相对较低。为解释这种铁沉积的原因, 他们进一步的研究发现 USF 2 基因敲除小鼠不但不能表达 USF 2, 也不能表达下游的 Hpcidin。他们随后又证实这种铁沉积的发生与 USF 2 无关, 是 Hpcidin 缺乏导致小鼠进行性组织铁积聚; 并且发现 Hpcidin 高表达的转基因鼠出现了严重的铁缺乏, 呈现严重的小细胞性贫血且生存时间大为缩短<sup>[28]</sup>。Pigen 等<sup>[29]</sup> 的研究也证实, 饮食铁含量增高或肝铁增加均可导致 Hpcidin 表达增加。这些结果都证实 Hpcidin 在机体铁代谢调节中具有重要作用。

### 3 展望

当前, 对骨组织矿化影响因素的研究是骨科领域的一项重要课题, 主要目的是争取寻找到生命过程中骨矿化异常变化的解决方法。

在过去数年中对铁代谢与骨质矿化关系的研究已取得了突破性进展, 许多研究结果显示在骨质矿化过程中铁代谢是一个重要的影响因素。同样, 在过去数年中对铁代谢过程的研究也取得了突破性进展, 许多研究结果显示, 在铁代谢过程中铁调素(Hepcidin)是一个重要的影响因素<sup>[30, 31]</sup>。因此, 将上述两者关系结合起来, 就形成一个新的研究关系:



研究得知, Hpcidin 是铁调节激素, 同时又是一种抗菌多肽。炎症和感染等原因可导致肝脏合成和分泌大量 Hpcidin, 高浓度 Hpcidin 可经血液运输达十二指肠隐窝细胞, 作用于  $\beta_2\text{M/HFE/TfR 1}$  复合物导致铁吸收下降, 从而影响细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  代谢异常, 使骨组织矿化受到影响。

这就可产生一种假设, 如果能抑制肝脏 Hpcidin 合成或分泌, 或者阻断 Hpcidin 与  $\beta_2\text{M/HFE/TfR 1}$  复合物相互作用, 就可能增加小肠铁吸

收, 进而控制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  代谢异常。反之, 如果任何原因引起肝脏 Hpcidin 合成或分泌障碍, 就产生铁过载异常, 也产生骨组织矿化异常, 因此给予外源性 Hpcidin 可缓解或治疗这一类异常。

综上所述, 了解 Hpcidin 与骨质矿化过程的关系和各种研究结果不仅会丰富对骨质矿化影响因素的认识, 也将对骨质矿化异常的解决方法的研究开辟出新的思路。

## 【参 考 文 献】

- [ 1 ] Qian ZM, Wang Q, Pu YM. Brain iron and neurological disease. Chin Med J. 1997; 110: 455-458.
- [ 2 ] Qian ZM, Wang Q. Expression of iron transport proteins and excessive iron accumulation in the brain in neurodegenerative disorders. Brain Res Rev. 1998; 27: 257-267.
- [ 3 ] Qian ZM, Shen X. Brain iron transport and neurodegeneration. Trend Mol Med. 2001; 7: 103-108.
- [ 4 ] Spanner M, Weberk, Lanske B, et al. The iron-binding protein ferritin is expressed in cells of the osteoblastic lineage *in vitro* and *in vivo*. Bone. 1995; 17: 161-165.
- [ 5 ] Maillet J, Cordain L, Mallinckrodt C, et al. The relationship of cranial bone mineral density to serum iron status in pre-menopausal young women. FASEB J. 1998; 12: A500.
- [ 6 ] Kipp D, Pinero D, Beard J. Low bone mass and volume in iron-deficient rats. FASEB J. 1998; 12: A508.
- [ 7 ] Smoliar V. Effect of iron-deficient diets on the formation of bone tissue. Voprosy Pitaniia. 1984; 5: 55-59.
- [ 8 ] Sherman L, Pfefferbaum A, Brown E. Hypoparathyroidism in a patient with longstanding iron storage disease. Ann Intern Med. 1970; 73: 259-261.
- [ 9 ] Diamond T, Stiel D, Posen. Osteoporosis in hemochromatosis: Iron excess, gonadal deficiency, or other factors? Ann Intern Med. 1989; 110: 430-436.
- [ 10 ] Schnitzler C, Macphail A, Shires R, et al. Osteoporosis in African hemosiderosis: Role of alcohol and iron. J Bone Miner Res. 1994; 9: 1865-1873.
- [ 11 ] Malecki EA, Buhl KM, Beard JL, et al. Bone structural and mechanical properties are affected by hypotransferrinemia but not by iron deficiency in mice. J Bone Miner Res. 2000; 15: 271-277.
- [ 12 ] Ci W, Li W, Ke Y, et al. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  regulates the cellular iron uptake in K562 cells. Cell Calcium. 2003; 33: 257-266.
- [ 13 ] Gogvadze V, Walter PB, Ames BN.  $\text{Fe}^{2+}$  induces a transient  $\text{Ca}^{2+}$  release from rat liver mitochondria. Arch Biochem Biophys. 2002; 398: 198-202.
- [ 14 ] Musikova J, Kovar J. Additive stimulatory effect of extracellular calcium and potassium on non-transferrin-ferric iron uptake by HeLa and K526 cells. Biochim Biophys Acta. 2001; 1514: 117-126.
- [ 15 ] Mwanjewe J, Matifuez R, Agrawal P, et al. On the  $\text{Ca}^{2+}$  dependence of non-transferrin-bound iron uptake in PC12 cells. J Biol Chem. 2000; 275: 33512-33515.
- [ 16 ] Sturrock A, Alexander J, Lamb J, et al. Characterization of a transferrin-independent uptake system for iron in HeLa cells. J Biol Chem. 1990; 265: 3139-3145.
- [ 17 ] Fleming RE, Sly WS. Hephcidin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 8160-8162.
- [ 18 ] Chang YZ, Yuan QP, Zhou B, et al. Hephcidin and iron homeostasis. Chin J Endocrinol Metabol. 2003; 19: 501-504(a).
- [ 19 ] Chang YZ, Duan SL, Qian ZM. Transferrin receptor2: current knowledge. Prog Biophys Biochem. 2003; 30: 533-536(b).
- [ 20 ] Fleming RE, Sly WS. Mechanisms of iron accumulation in hereditary hemochromatosis. Annu Rev Physiol. 2002; 64: 663-680.
- [ 21 ] 蒋达和, 钱忠明. 小肠铁吸收机制及相关疾病研究进展. 中华医学杂志. 2001; 81: 1353-1355.
- [ 22 ] Donovan ABA, Zhou Y, Shepard J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin 1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. Nature. 2000; 403: 776-781.
- [ 23 ] McKie AT, Marciani P, Rolfs A, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. Mol Cell. 2000; 5: 299-309.
- [ 24 ] 钱忠明, 蒲咏梅, 双柏礼. 网织红细胞铁摄取机制研究进展. 生物化学与生物物理进展. 1997; 24: 8-13.
- [ 25 ] Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. Nat Genet. 2003; 33: 21-22.
- [ 26 ] Garz T. Hephcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2002; 102: 783-788.
- [ 27 ] Nicolas G, Bennoun M, Deraux I, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98: 8780-8785.
- [ 28 ] Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 4596-4601(a).
- [ 29 ] Pigen C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin is overexpressed during iron overload. J Biol Chem. 2001; 276: 7811-7819.
- [ 30 ] Li HY, Sun HZ, Qian ZM. Membrane-inserted conformation of transmembrane domain 4 of divalent metal transporter. Biochem J. 2003; 372: 757-766.
- [ 31 ] Ke Y, Chan YY, Zhang YZ, et al. Post-transcriptional expression of DMT1 in the heart of rat. J Cell Physiol. 2003; 196: 124-130.

(收稿日期: 2005-05-30)

(上接第 522 页)

**4.4.6.4 维生素 A** 血清水平升高可以引起无力、情绪不稳、肌痛、头疼, 和骨量减少。瑞典资料: 维生素 A 的摄入量, 每增加 1 毫克/每天, 则髋部骨折危险性增加 68%。(1 mg=1000  $\mu\text{g}$ =1000 $\times$ 40 IU=40000 IU)

**4.4.6.5 氟剂和依普拉芬 (ipriflavone)** 男性和女性均不推荐应用。

**4.4.6.6** 24 小时尿钙大于 300 mg 者, 应用噻嗪类利尿剂疗效好。

**4.4.6.7** 缺少足够的证据推荐降钙素 (CT) 来治疗男性骨质疏松。

(收稿日期: 2005-07-12)